PARIJS

FACULTE DE MEDECINE-PITIE-SALPETRIERE

ANNEE 1972-1973

N° 14

THESE

pour

LE DOCTORAT EN MEDECINE

(diplôme d'Etat)

par

LE JALLE HERVE

Né le 11 juillet 1946 à PARIS

Présentée et soutenue publiquement le 1973

# A PROPOS D'UN DEFICIT IDIOPATHIQUE ET APPAREMMENT ISOLE EN HORMONE SOMATOTROPE

Président : Monsieur H. MATHIEU, Professeur.

FACULTE DE MEDECINE-PITIE-SALPETRIERE

ANNEE 1972-1973

N°

THESE

pour

LE DOCTORAT EN MEDECINE

(diplôme d'Etat)

par

LE JALLE HERVE

Né le 11 juillet 1946 à PARIS

Présentée et soutenue publiquement le 1973

# A PROPOS D'UN DEFICIT IDIOPATHIQUE ET APPAREMMENT ISOLE EN HORMONE SOMATOTROPE

Président : Monsieur H. MATHIEU, Professeur.

UNIV.
LEIDEN,
BIBL.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR

H. MATHIEU

Qui nous a fait le très grand honneur

de présider notre thèse.

A MONSIEUR LE DOCTEUR SALET
PROFESSEUR AU COLLEGE
DE MEDECINE

Qui nous a inspiré cette thèse et qui a
orienté notre travail dans une voie plus féconde.

A MESSIEURS LES DOCTEURS
DEVAUX, LUCIANI et LAMARCHE
Qui pendant les années d'apprentissage que j'ai passées auprès d'eux à l'hôpital de Coulommiers m'ont prodigué les trésors de leur expérience en même temps que ceux de leur amitié.

# PLAN DE LA THESE

INTRODUCTION

OBSERVATION

Antécédents

Examen clinique

Bilan paraclinique

Evolution traitement

COMMENTAIRES ET DISCUSSION

- sur les éléments cliniques d'orientation du déficit isolé et idiopathique en STH.
- sur le bilan paraclinique
  - Etude de l'âge osseux
  - Recherche d'une cause tumorale
  - Mise en évidence du déficit en STH
  - Dosage de la somatomédine
  - Test de Prader
  - Critères biologiques négatifs.

TRAITEMENT

des déficits isolés et idiopathiques en STH

par l'hormone de croissance humaine

par les stéroides anabolisants de synthèse.

CONCLUSIONS

BIBLIOGRAPHIE

.../...

# INTRODUCTION

# INTRODUCTION

A propos d'un cas d'insuffisance idiopathique et apparemment isolée en hormone somatotrope nous nous sommes attachés à dégager la démarche qui permet devant un retard de croissance majeur d'envisager ce diagnostic.

Jusqu'à ces dernières années l'existence d'un déficit en STH était difficile à affirmer. La mise au point des techniques de dosage radio-immunologique de la STH et des différentes épreuves de stimulation de sa sécrétion ont permis, dans une grande majorité de cas, de faire la distinction entre retard essentiel et nanisme hypophysaire.

Malheureusement les possibilités thérapeutiques bien qu'améliorées restent limitées en raison de la rareté de l'hormone somatotrope d'origine humaine qui n'est réservée qu'à un nombre réduit de malades.

Pour définir le cadre de déficit en STH dans lequel nous nous plaçons il nous faudra tout d'abord affirmer

- Son caractère non familial : comme nous le verrons l'absence de renseignements précis sur les tailles familiales et l'absence d'une fratrie nombreuse ne permettent pas toujours d'écarter formellement la possibilité d'une forme familiale de déficit en STH à transmission récessive.

- Son caractère idiopathique : le bilan devra éliminer en premier lieu une tumeur diencephalo-hypophysaire qui est une cause très fréquente d'hypopituitarisme chez l'enfant, même devant une forme apparemment isolée de déficit en STH. L'enquête recherchera également la notion d'infection méningée antérieure, de traumatisme crânien ou une maladie de système.

- Son caractère isolé : en faisant un bilan complet des autres fonctions hypophysaires. Ce caractère n'est d'ailleurs pas toujours facile à affirmer même avec des explorations endocriniennes très poussées.

.../...

L'existence de valeurs limites dans l'exploration des fonctions thyréotrope et corticotrope, la possibilité d'une apparition secondaire de ces déficits et l'impossibilité jusqu'à une époque récente d'explorer la fonction gonadotrope chez ces enfants sont autant de réserves à l'affirmation du caractère isolé du déficit en STH.

OBSERVATION

S. M. née le 2 janvier 1960 en Yougoslavie est hospitalisée le 1er novembre 1971 à l'hôpital Bretonneau dans le service du Docteur SALET à l'âge de 11 ans et 10 mois pour un retard statural majeur.

ANTECEDENTS.

Ils sont difficiles à faire préciser en raison des conditions particulières de vie. Les parents de S. M., tous deux yougoslaves, divorcent un mois après leur arrivée en France en 1964. Le père de S. M. vit actuellement aux U. S. A.

De 1964 à 1970 S. M. est élevée par ses grands parents en Yougoslavie dans de bonnes conditions, semble-t-il, et n'est venue rejoindre sa mère en France qu'en 1970.

Nous ne disposons donc d'aucun document médical antérieur précis.

ANTECEDENTS FAMILIAUX :

Père : 31 ans (1971)
mesure 1 m 76
aurait fait une hépatite

- Grand-Père paternel : grand (taille ?)
- Grand-Mère paternelle mesurait 1 m 55 environ

Mère : 30 ans (1971)
mesure 1 m 60
Antécédents : deux grossesses extra-utérines
une en 1969
une en 1970

- Grand-Père maternel : taille 1 m 60 environ
- Grand-Mère maternelle : taille 1 m 60 environ

5 Soeurs et 1 Frère sur lesquels nous ne disposons pas de renseignements précis, sinon qu'aucun n'est vraiment très petit.

.../...

ANTECEDENTS PERSONNELS :

S. M. est le premier et le seul enfant de ce couple.

Grossesse : métrorragies (date et traitement inconnus)

Accouchement : prématuré au terme présumé de 7 mois.

Taille : 44 cm

Poids : 1800 grammes

soit un âge gestationnel de 33 semaines selon les courbes de Lubchenko.

Aucun problème à l'accouchement : présentation céphalique
: cri immédiat
: pas de réanimation

L'enfant est mise en couveuse pendant deux mois durant lesquels l'élevage ne semble pas avoir posé de problèmes.

L'enfant est allaitée au sein jusqu'à 15 mois.

Le développement psycho-moteur a été satisfaisant :

- station assise vers 7-8 mois
- marche acquise vers 13 mois

L'enfant aurait eu les vaccinations habituelles (pas de certificats).

L'enfant aurait reçu régulièrement de la vitamine D.

On ne note aucun antécédent pathologique particulier en dehors de la varicelle. La petite taille a été remarquée dès les premières années mais n'a jamais été mesurée.

## HOSPITALISATION DANS LE SERVICE DU DOCTEUR SALET LE 1. 11. 1971.

I) DONNEES DE L'EXAMEN CLINIQUE :

Mensuration

Taille : 120 cm soit un retard de plus de 4 DS

Poids : 22 kg 600 soit un retard compris entre 2 et 3 DS

.../...

Périmètre crânien : 49 cm (N = 53,4 ± 1,2)

soit - 4 DS < PC < - 3 DS.

Rapport segment inférieur / segment supérieur = 1

L'âge statural ("A S") est de 7 ans 4 mois pour un âge chronologique (" AC") de 11 ans 10 mois. La construction d'une courbe de croissance est impossible.

Nous ne disposons que d'une seule taille antérieure = 117 cm en janvier 1971, soit un gain statural de 3 cm en 10 mois, le retard statural par rapport aux courbes restant constant.

L'examen ne montre aucun syndrome dysmorphique majeur.

- Tout au plus peut-on noter au niveau de la face :
  - un rétrognathisme modéré
  - un discret hypertélorisme
  - une ébauche d'épicanthus

Le nez et les oreilles sont normalement implantés et d'aspect normal.

- Il n'existe pas de pterygium-coli ni de déformation thoracique.

Les mammelons sont normalement écartés. On note un certain degré d'adiposité au niveau du tronc qui peut faire croire, à l'inspection, à un début de développement mammaire.

- Les membres et les extrémités sont d'aspect normal (on a omis de noter la pointure des chaussures).

- Le rapport SI/SS qui est égal à 1 est élevé pour l'âge statural.

- On note un certain degré de pâleur au niveau du visage contrastant avec une pigmentation normale du tronc et des membres.

- L'interrogatoire retrouve la notion d'une frilosité un peu excessive.

- L'examen des phanères ne montre rien de particulier.

- Le développement pubertaire est nul

Sein = SO (pas de développement de la glande mammaire à la palpation)

Pilosite = PO et AO

.../...

- L'examen génital montre :
  - une vulve, un col et un vagin normaux de type infantile.
  - l'utérus est perçu normalement au toucher rectal.
- Le reste de l'examen clinique est assez pauvre.

Examen Cardio-Vasculaire

- Bruits du coeur réguliers avec éclat du 2ème bruit.
- Rythme cardiaque à 88/mn
- T A = 11 de maxima
  5 de minima
- Pouls : tous perçus bien frappés.

L'examen de l'abdomen est normal avec, en particulier, ni splenomegalie ni hépatomegalie, ni contact lombaire.

L'examen neurologique est strictement normal.

Le développement intellectuel paraît à première vue satisfaisant.

- l'enfant parle couramment le français (étant en France depuis 1 an)
- l'enfant est scolarisé en C E 2

En Conclusion : sur le plan clinique S. M. se présente comme un nanisme grossièrement harmonieux avec développement intellectuel normal sans éléments d'orientation vraiment concluants.

## II) BILAN PARACLINIQUE :

### 1. Age osseux

calculé sur les radiographies d'un hémisquelette, il est d'envrion 9 ans et 6 mois.

La radiographie du poignet donne un âge osseux de 9 ans d'après l'atlas de Greulich et Pyle.

La radiographie du coude donne un âge osseux de 10 ans.

On ne note pas d'anomalies des points d'ossification ni d'anomalies squelettiques. L'âge osseux est donc compris entre l'âge statural et l'âge chronologique.

.../...

AC = 11 ans 10 mois

AO = 9 ans 6 mois

AS = 7 ans 4 mois

2. Ionogramme sanguin et glycémie à jeun sont normaux ainsi que la NFS.

3. Bilan rénal

- Urée = og 30/1
- Ionogramme urinaire = RAS
- Osmolarité maximale en hydropénie (épreuve de Volhardt) montre un pouvoir de concentration normal.

1er échantillon d = 1029

Osmolarité = 980 mosm/1

2ème échantillon d = 1030

Osmolarité = 1050 mosm/1

- Le culot urinaire est normal
- Clearance à la créatinine

Volume = 1040 millilitres d'urines

Créatininémie = 5,4 mg/1

Créatininurie = 320 mg/1

Clearance-creatinine = 87 ml/min/1,73 m2

- L'UIV montre une morphologie et une excrétion normales.
- Métabolisme phosphocalcique.

Sang

Calcémie = 99 mg/1

Phosphorénie = 44 mg/1

Phosphatases alcalines = 245 mu/ml

Urines : deux examens successifs ont été pratiqués au cours desquels on note une hypercalciurie.

1er examen

Diurése = 620 ml par 24 heures

Calciurie = 162 mg/24 h soit 7,36 mg/kg/24 h

.../...

2ème examen

Diurèse = 1000 ml par 24 heures

Calciurie = 122 mg/24 heures

soit 5, 54 mg/kg/24 heures

Phosphaturie = 500 mg/24 heures

4. CHROMATINE SEXUELLE ET CARYOTYPE

- Sexe chromatinien féminin
- Caryotype normal 46 XX

5. EXAMEN PSYCHOLOGIQUE ET CALCUL DU QUOTIENT INTELLECTUEL

Au WISC le Q I global est à 106

avec un Q I verbal à 90

et un Q I performance à 119

6. BILAN HORMONAL

On a tout d'abord cherché à éliminer une tumeur de la région, diencéphalo-hypophysaire bien qu'aucun élément clinique ne permette d'orienter vers cette hypothèse (ce qui est d'ailleurs fréquent) : Le fond d'oeil, l'examen du champ visuel, les radiographies du crâne avec clichés centrés sur la selle turcique sont normaux.

a) exploration de l'axe hypophyso-thyroïdien et de la thyroïde

- cholestérol = 1 g 60
- reflexogramme achiléen à la limite inférieure de la normale 210 ms

(normale : 260 à 330 ms)

- Iode hormonal = 5, 2 γ/100 ml

(limite inférieure de la normale = 3, 5 γ/100 ml)

- la fixation thyroidienne d'Iode 131 est de 23 % à la 6ème heure et de 32 % à la 24ème heure

.../...

(limite inférieure de la normale

= 10 % à la 6ème heure

= 15 % à la 24ème heure)

La scintigraphie thyroidienne au technitium est normale.

- un dosage de TSH plasmatique a été réalisé dans le Service du Professeur A. ROSSIER à Saint-Vincent de Paul. Le taux est inférieur à 0,25 microunités/ml (valeurs normales < 0,25 à 12 microunités/ml). Cette valeur basse ne permet pas d'affirmer un déficit.

b) exploration de l'axe hypophyso-surrénalien et de la surrénale

L'épreuve à la métopirone a été réalisée selon le protocole mis au point par LELONG JAYLE et COLL (20).

S. M. a donc reçu 3 grammes de métopirone per os en 6 prises réparties sur 24 heures.

Les 17 OH CS, les 17 CS et le prégnanétriol ait été dosés sur les urines =>

- des 24 heures précédant l'administration de métopirone
- des 24 heures pendant lesquelles a été administrée la métopiron
- des 24 heures suivant l'administration de métopirone.

Les dosages ont été réalisés dans le laboratoire du Pr JAYLE.

| | | | |
|---|---|---|---|
| Urines I Avant | Volume Urinaire | ml/24 h | 1340 |
| | Créatinine | gr/24 h | 0,420 |
| | 17 Cétostéroides | mg/24 h | traces |
| | 17 Hydroxy-corticoides | mg/24 h | 2,6 |
| | Pregnanétriol | mg/24 h | traces |
| Urines II Pendant | Volume Urinaire | ml/24 h | 740 |
| | Créatinine | gr/24 h | 0,71 |
| | 17 Cétostéroides | mg/24 h | 2 |
| | 17 Hydroxy-corticoides | mg/24 h | 3 |
| | Pregnanétriol | mg/24 h | traces |
| Urines III Après | Volume Urinaire | ml/24 h | 690 |
| | Créatinine | gr/24 h | 0,34 |
| | 17 Cétostéroides | mg/24 h | 2,4 |
| | 17 Hydroxy-corticoides | mg/24 h | 8,4 |
| | Pregnanétriol | mg/24 h | 0,3 |

.../...

Compte-tenu des normes établies par LELONG, JAYLE et COLL pour la tranche d'âge qui va de 8 ans à 14 ans 1/2 (sans signe de puberté) on peut considérer que l'élévation des 17 céto (dont le taux avant épreuve est insuffisant) et surtout des 170 H traduit une réponse hypophysaire normale.

- Etude de l'élimination de l'eau par l'étude de la diurèse provoquée par ingestion d'eau le matin à jeun.

600 ml d'eau ont été ingérées le matin à jeun.

643 ml ont été excrétées dans les quatre premières heures suivant l'administration.

On peut donc éliminer une opsiurie qui est généralement affirmée quand la quantité d'urines éliminées en 4 heures est inférieure à 65 % de la quantité d'eau administrée.

- Un dosage du cortisol plasmatique sous hypoglycémie insulinique a été réalisée dans le laboratoire du Pr GIRARD. L'insuline dosée dans le laboratoire du Pr LESTRADET a été injectée en intraveineuse à la dose de 0,1 U/KG.

| | Glycémie g/l | Cortisol mg/100 ml |
|---|---|---|
| Temps - 60' | 0,74 | 6 |
| Temps 0 | 0,47 | 4 |
| Injection IU de 2,2 U d'insuline | | |
| Temps + 30' | 0,38 | 13 |
| Temps + 60' | 0,40 | 17 |
| Temps + 90' | 0,53 | 20 |

L'élévation du cortisol plasmatique qui est ici très nette montre une réponse hypothalamo-hypophysaire normale. Le taux de cortisol avant l'épreuve est également normal.

c) exploration de la fonction gonadotrope

Le dosage des gonadotrophines urinaires par la méthode biologique classique n'a guère de signification avant l'âge de la puberté ou plus

.../...

exactement avant que ne soit atteint l'âge osseux correspondant normalement au début de la puberté (environ 11 ans chez la fille).

Elles ont cependant été dosées chez S. M.

Résultat : négative à 3 US/24 h (ce qui est normal pour un enfant en période prépubertaire).

d) exploration de la fonction somatotrope

Le dosage radio-immunologique de la STH a été réalisé dans le laboratoire du Pr GIRARD selon une technique dérivée de celle proposée par YALOW et BERSON.

Le marquage à l'Iode 131 est fait selon une méthode dérivée de celle de HUNTER et GREENWOOD.

Le taux moyen de base de STH établi chez 75 sujets normaux est de 2,2 ng/ml (avec pour un intervalle de confiance à 95 % des chiffres variant de 0,5 à 9,4 ng/ml et de 0 à 1 an des chiffres de 12,3 ng/ml $\pm$ 4,5).

Trois épreuves de stimulation de la sécrétion de STH ait été réalisées :

- un test de stimulation par hypoglycémie insulinique après une nuit de jeûne.

L'épreuve consiste en l'injection intraveineuse de 0,1 U d'insuline ordinaire (insuline dosée dans le laboratoire du Pr LESTRADET).

Une perfusion de sérum salé est mise en place 60 minutes avant la stimulation : elle permet des prélèvements sanguins successifs ultérieurs sans nouvelle ponction veineuse.

La glycémie a été dosée par la méthode à la glucose oxydase aux temps - 60', 0, 20', 30', 40', 60' et 90'.

Les prélèvements pour le dosage de la STH se font aux temps - 60', - 30', 0', 30', 60' et 90'.

Résultats de l'épreuve

- avant stimulation les taux de STH plasmatique sont invariablement nuls.

.../...

-après stimulation, malgré une chute importante de la glycémie traduite cliniquement par un malaise avec torpeur et sueurs, il n'est pas possible d'obtenir un taux de STH supérieur à 1 ng/ml.

- un test de stimulation par l'arginine comporte une perfusion passée en 30' d'une solution de chlorhydrate de L arginine à la concentration de 62, 5 g/l administrée à raison de 25 g d'arginine par 1, 73 m2 de surface corporelle.

Ici, encore une perfusion de sérum salé mise en place 60 minutes avant la solution d'arginine permet des prélèvements multiples par l'intermédiaire de l'aiguille laissée à demeure aux temps - 60', - 30', 0, + 30' (fin de la perfusion d'arginine) + 60', + 90' et parfois + 120'.

Le test est également réalisé après une nuit de jeûne.

Résultats avant stimulation : les taux de STH ne dépassent pas 1 ng/ml. Aux temps fin de perfusion (+ 30') le taux de STH est élevé + 17, 6 ng/ml taux qui retombe à 1, 4 ng/ml à + 60'.

Conclusion du laboratoire : les dosages des divers prélèvements ont été recontrôlés. "Il persiste une valeur élevée au temps fin de perfusion mais son caractère tout à fait isolé et notamment l'absence de décroissance progressive qu'il est habituel de voir après un pic, nous paraissent autoriser à considérer cette valeur comme aberrante, relevant d'une erreur technique". Ceci a conduit à demander une troisième épreuve de stimulation : les résultats de l'épreuve à l'arginine ne pouvant pas être pris en considération.

- un test de stimulation par l'ornithine consiste à administrer en 30 minutes une perfusion de chlorhydrate d'ornithine à la dose de 25 g/1, 73 m2 à la concentration de 62, 5 g/l.

Une perfusion de sérum physiologique est mise en place 60' avant l'ornithine pour éviter de repiquer l'enfant.

Les prélèvements pour le dosage de la STH se font aux temps - 60', - 30', 0, + 30' (fin de perfusion), + 45', + 60' et + 90'.

Résultats : avant stimulation taux bas de STH ( $< 1,6$ ng/ml)

après stimulation le taux de STH ne dépasse pas 2 ng/ml tout au long de l'épreuve.

.../...

Le taux invariablement bas de la STH au cours de deux épreuves de stimulation (hypoglycémie insulinique et épreuve à l'ornithine) permet d'affirmer le déficit complet en hormone somatotrope.

e) La fonction antidiurétique posthypophysaire explorée par l'épreuve de VOLHARDT (qui a été décrite dans le bilan rénal) est normale.

AU TERME DE CE BILAN S. M. se présente donc comme un nanisme "harmonieux" avec un retard statural dépassant 4 DS, l'AS étant de 7 ans 4 mois pour un AC de 11 ans 10 mois.

Bien que quelques petits éléments cliniques dont nous reparlerons aient pu orienter vers le diagnostic d'hypopituitarisme, seul le dosage radio-immunologique de la STH sous stimulation a permis d'affirmer ce diagnostic.

Le déficit en STH est idiopathique - le bilan paraclinique a permis d'éliminer une tumeur de la région diencéphalo-hypophysaire et apparemment isolé.

Les explorations des fonctions thyréotropes et corticotropes sont normales. La fonction antidiurétique posthypophysaire est normale. La fonction gonadotrope n'a pu être explorée vu l'AO.

## EVOLUTION - TRAITEMENT

En l'absence de toute thérapeutique, la croissance spontanée de janvier 1971 à janvier 1972 à été de 3,75 cm.

S. M. a été traitée par des stéroides anabolisants de synthèse à partir d'avril 1972.

Elle a reçu 1 comprimé de norethandrolone 5 jours sur 7 d'avril à septembre 1972 puis 1 comprimé de norethandrolone 20 jours sur 30 de septembre à avril 1972 soit une dose légèrement inférieure à 0,50 mg/kg/jour.

Avril 1972 Taille 121 cm

AC = 12 ans 3 mois

AS = 7 ans 6 mois

AO = 9 ans 6 mois

.../...

Septembre 1972 Taille 124 cm

AC = 12 ans 9 mois

AS = 8 ans

AO = 10 ans 3 mois

Avril 1973 Taille 128 cm

AC = 13 ans 3 mois

AS = 8 ans 9 mois

AO = 11 ans

Résultats : en 1 an le gain statural a donc été de 7 cm contre 3,75 cm de janvier 1971 à janvier 1972.

- l'AO a avancé de 1 an 6 mois et l'AS de 1 an 3 mois en 1 an de traitement.

- On ne note aucun signe de virilisation.

- Aucun développement pubertaire n'est noté en avril 1973 SO, PO, AO.

.../...

# COMMENTAIRES ET DISCUSSION

## ELEMENTS CLINIQUES D'ORIENTATION DU DEFICIT ISOLE ET IDIOPATHIQUE EN STH

I) Les déficits isolés en STH semblent toucher de façon égale les deux sexes (10, 14).

A l'opposé tous les auteurs ont noté une nette prédominance masculine dans les déficits multiples.

- 5 filles sur 19 cas de déficits multiples de la série de Goodman et Coll (10).
- 13 garçons pour 5 filles dans la série de De Gennes et Royer (8).
- 24 garçons pour 7 filles dans la série de Job (14).

II) Toutes les séries comportent avec une grande fréquence des anomalies obstétricales et néonatales.

Chez S. M., mis à part la prématurité qui a nécessité son élevage en couveuse pendant deux mois, l'accouchement et la période néomatale se sont déroulés sans incident.

La prématurité n'est pas retrouvée avec une fréquence particulière dans les séries. Il faut distinguer les déficits multiples où les accouchements par le siège et l'anoxie néonatale sont nombreux.

(15 accouchements par le siège et 12 souffrances néonatales chez les 20 déficits multiples de la série de Job (14) et 5 accouchements par le siège dans la série de De Gennes et Royer (8) ) et les déficits isolés en STH où les incidents néonataux ou obstétricaux sont rares (10, 14, 16).

III) Le retard statural semble être le seul élément clinique constant des déficits isolés en STH.

Il est toujours majeur au premier examen atteignant au mois - 3 DS et pouvant aller jusqu'à - 8 ou même - 9 DS le problème essentiel est celui de la date d'apparition du retard statural. Nous ne disposons malheureusement pas pour S. M. de mensurations entre la naissance et l'âge de 11 ans.

Compte-tenu de l'âge gestationnel la taille et le poids de naissance sont normaux.

.../...

Tous les auteurs insistent sur ce fait. Expérimentalement l'hypophysectomie du foetus in utéro chez l'animal est compatible avec une croissance foetale continue et quasiment normale jusqu'à la naissance. Ce fait est confirmé dans la race humaine par l'observation des anencéphales (8). Quand il est connu le poids et la taille de naissance sont normaux pour l'âge gestationnel dans les différentes séries (8, 10, 14, 19).

La date du début du retard de croissance est diversement appréciée.

Expérimentalement la croissance post-natale des jeunes rats hypophysectomisés très tôt après la naissance (Evans et Coll, Collip et Coll) est normale pendant les premières semaines de la vie dans un délai qui, en équivalence biologique, s'assimile à un délai de 1 à 3 ans d'âge pour l'enfant humain.

Classiquement chez l'homme le retard ne s'observe qu'après les troisièmes ou quatrièmes semestres.

En réalité des auteurs ont mis en évidence un retard statural avant l'âge d'un an :

- 18 cas sur 35 dont 12 cas sur 20 comportant des courbes précises de croissance dans la série de Goodman (10).
- 2 cas sur 6 (Job 1970 16).
- 1 cas à 8 mois dans la thèse de C. Lejeune (19).

D'autres observations ont montré un ralentissement survenant après l'âge de quatre ans ou davantage :

- 2 cas sur 31 observations (14)
- 2 cas sur 6 " (16)
- 3 cas dans une série de 35 cas (10).

Il est certain que des mensurations plus systématiques à la naissance et dans les premiers mois de la vie permettront de découvrir des cas très précoces.

Aussi Job (14) élargit nettement les marges de la survenue du retard de croissance dans les nanismes idiopathiques et sporadiques puisqu'il les étend de 2 mois à 11 ans.

.../...

- un certain degré de pâleur
- des membres grêles contrastant avec l'adiposité du tronc
- la disproportion entre front haut et petit visage avec nez fin et retroussé
- l'acromicrie
- la finesse des cheveux

Dans une série (14) le dignostic est évident cliniquement dans 10 cas sur 31. Les enfants porteurs d'un déficit multiple auraient un aspect plus évocateur. Quoiqu'il en soit la morphologie de ces enfants est très variable et n'a qu'une valeur d'orientation.

L'insuffisance de sécrétion de la STH doit être soupçonnée et recherchée systématiquement par le dosage de l'hormone somatotrope devant tout retard statural important.

VII) Le développement intellectuel et moteur de S. M. est normal comme dans la plupart des observations en dehors d'antécédents particuliers comme une souffrance néonatale ou des accidents hypoglycémiques répétés.

## ELEMENTS CLINIQUES NEGATIFS

L'atteinte des autres fonctions hypophysaires sera systématiquement recherchée par des examens biologiques devant tout déficit apparemment isolé en STH.

Existe-t-il des éléments cliniques pouvant orienter vers tel ou tel déficit.

1) Les signes cliniques d'hypothyroidie sont le plus souvent discrets ou même absents dans un déficit en TSH confirmé. On les retrouve pourtant 9 fois parmi les 18 nanismes hypophysaires idiopathiques de la série de De Gennes (8) et 8 fois dans la série de Job (14).

Les signes les plus fréquents sont une certaine sécheresse de la peau qui a un aspect hypovascularisé, un épaississement des traits du visage, une frilosité, parfois une hypothérmie (rare), un teint un peu jaunâtre, des cheveux secs et cassants, une certaine lenteur du

.../...

comportement. La réunion de ces divers éléments sera parfois évocatrice mais de toute façon un bilan biologique recherchera le déficit en TSH.

2) Le déficit corticotrope est encore beaucoup plus souvent muet cliniquement.

Les malaises hypoglycémiques, bien que pouvant s'observer dans des déficits isolés en STH, semblent plus fréquents quand il existe un déficit associé en homme corticotrope.

Dans la thèse de C. Lejeune (19) un cas de déficit en ACTH s'est révélé par une hypoglycémie sévère.

De Gennes et Royer (8) ne notent aucun accident d'allure hypoglycémique dans leurs observations.

Dans la série de Job et Coll (14) deux enfants présentant un déficit en hormone corticotrope, avaient eu des "malaises".

De Gennes, Royer (8) retiennent avec une particulière fréquence un syndrome oligurie oligodipsie (6 fois sur 18 nanismes hypophysaires idiopathiques).

Le déficit corticotrope est donc le plus souvent muet et sera de toute façon recherché systématiquement par des examens biologiques. En effet des manifestations d'insuffisance surrénale aiguë peuvent apparaître à l'occasion d'une quelconque agression (infection, traumatisme, intervention chirurgicale) ou d'un traitement thyroidien.

3) L'insuffisance gonadotrope se traduit sur le plan clinique par l'absence de développement pubertaire réalisant un impubérisme complet ou un développement pubertaire partiel. Encore faut-il que l'âge osseux soit compatible avec l'installation de la puberté. Soit au moins 11 ans chez la fille et 13 ans chez le garçon.

## BILAN PARACLINIQUE

1) Etude de l'âge osseux

Sur le plan technique il faut d'abord remarquer que la méthode

.../...

fondée sur l'apparition des points épiphysaires n'est qu'approximative. L'étude des modifications morphologiques des points d'ossification serait plus précise. A partir d'un âge osseux de 11 ans la détermination de l'âge osseux doit se référer à la soudure des cartilages de conjugaison.

L'âge osseux est toujours très en retard sur l'âge chronologique (AC). La place de l'âge osseux par rapport à l'âge statural (AS) varie selon les observations. Chez S. M. l'AO est compris entre l'AC et l'AS. Le rapport AO/AS est égal à 1, 3.

Sur les 18 nanismes idiopathiques de la série de De Gennes (8) l'AO est = AS dans 4 cas

< AS dans 3 cas

> AS dans 11 cas

Dans la série de Job (14) l'AO < AS dans 1/3 des cas et AO > AS dans 2/3 des cas. Mais si l'on distingue les déficits isolés en STH et les déficits multiples l'on s'aperçoit que dans les déficits isolés l'AO est en règle générale compris entre AC et AS.

Le rapport AO/AS est toujours supérieur à 1 dans les déficits isolés en STH de la thèse de Lejeune (19).

Dans les six cas d'insuffisance isolée et sporadique rapportés par Job Sizonenko (16) le rapport AO/AS est compris entre 1, 1 et 1, 4.

Un AO < AS est un signe de présomption d'une insuffisance thyréotrope associée au déficit somatotrope.

L'association au retard de l'AO d'une dysgénésie épiphysaire évoquant un déficit en TSH est diversement appréciée. Elle est inconstante (5 fois sur 18 dans la série de Job (14) et un cas indiscutable est rapporté par Royer).

II) La première démarche à accomplir en face d'une forme quelconque d'insuffisance hypophysaire est de s'assurer qu'elle ne répond pas à un processus tumoral diencéphalo-hypophysaire et en particulier d'un cranio pharyngiome même en l'absence de signes cliniques évocateurs tels que des troubles visuels un diabète insipide, des signes d'hypertension intra-crânienne ou une cachexie.

.../...

En effet 1/3 à la moitié des insuffisances antihypophysaires de l'enfance répondent à un processus tumoral (5). Devant un déficit isolé en STH aussi bier que dans les hypopituitarismes multiples le bilan à la recherche d'une tumeur comprendra au minimum

- un fond d'oeil
- une étude du champ visuel et
- des radiographies du crâne avec clichés centrés sur la selle turcique, voire des tomographies de la selle turcique.

Certains auteurs pratiquent systématiquement une pneumo encéphalographie gazeuse de contrôle, cet examen pouvant d'ailleurs lui-même passer à côté d'une tumeur de petit volume.

III. Mise en évidence de l'INSUFFISANCE SOMATOTROPE

Seul le dosage radio-immunologique de la STH plasmatique fournit des indications significatives. Mais la sécrétion de la STH varie de façon très irrégulière d'un moment à l'autre chez un même sujet de sorte que le taux sanguin de cette hormone marque des pics très brusques et de brève durée au cours de la journée.

Des pics peuvent survenir en rapport avec l'état de jeûne, l'exercice musculaire, l'émotion ou sans autre cause déclanchante apparente.

Un pic s'observe de façon constante, soixante minutes après l'endrominement lors du passage au sommeil profond (12). Aussi prend-on la précaution avant les épreuves de stimulation de poser une perfusion de sérum physiologique afin d'éviter le stress représenté par la ponction veineuse.

Le taux de STH étant très variable d'un sujet à l'autre et d'un jour à l'autre une concentration plasmatique basse mesurée dans des échantillons prélevés au hasard ne permet pas d'affirmer un déficit et l'on doit recourir à des épreuves de stimulation de la sécrétion de STH.

De très nombreux stimulis ont été utilisés parmi lesquels l'hypoglycémie insulinique et le chlorhydrate d'arginine sont les plus courants.

1) Le premier en date d'écrit par Roth et Coil est celui de la stimulation créé par l'hypoglycémie induite par l'insuline dont nous avons

.../...

déjà décrit le protocole. La plupart des auteurs exigent une chute de la glycémie d'au moins 30 % de la valeur initiale (2. 24. 25).

La stimulation réalisée par la perfusion de chlorhydrate d'arginine mis au point par MERIMEE et COLL agit par un mécanisme non encore élucidé. Les résultats de ces deux épreuves sont en général superposables (15, 24).

L'élévation observée en cours d'épreuve varie selon l'âge et selon le taux d'hormone circulante au début de l'épreuve. Si elle est le plus souvent maximum à la 45ème ou 60ème minute elle peut être retardée jusqu'à la 90ème ou même la 120ème minute. Les pics obtenus par les sujets normaux et les retards de croissance idiopathique ne diffèrent pas statistiquement (15, 24, 26).

Dans une étude statistique (24) les auteurs obtiennent une réponse supérieure à 9 ng/ml chez 95 % des sujets normaux avec un pic moyen de 19, 5 ng/ml (95 ù de 6, 67 ng/ml à 57, 01 ng/ml). 95 % des déficits complets en STH se situent au dessous de 3, 65 ng/ml et l'augmentation sans stimulation n'est pas significative.

Dans une autre série (15) les auteurs obtiennent des pics moyens maximaux de 26, 3 ng/ml (95 % de 4, 8 à 144, 5 ng/ml) dans l'épreuve d'hypoglycémie insulinique et de 32, 1 ng/ml (95 % de 5, 6 à 183, 2 ng/ml) dans l'épreuve à l'arginine. Ceci dans un lot de témoins. Dans les hypopituitarismes les valeurs maximales moyennes sont de 3, 5 dans l'épreuve à l'insuline et de 5, 8 ng/ml dans l'épreuve à l'arginine.

2) Un autre acide aminé le chlorhydrate d'ornithine provoque également une libération de STH par un mécanisme inconnu.

Cette stimulation a été utilisée dans notre observation. D'après les auteurs (9) cette méthode serait supérieure au test à l'arginine pour plusieurs raisons :

- Tout d'abord la moindre dispersion des pics qui se situent uniquement aux temps 30 et 45 minutes.

- Les taux observés après la charge en ornithine se sont toujours montrés supérieurs aux valeurs, même élevées, précédant la perfusion,

.../...

l'existence d'un éventuel pic non spécifique avant le début de l'épreuve ne paraissent pas inhiber la réponse à l'ornithine, à la différence de ce que l'on observe après l'arginine.

- La moindre dispersion des hauteurs des pics : 95 % des réponses normales se situent entre 3, 5 et 98 ng/ml dans l'épreuve à l'arginine et entre 9, 2 et 92 ng/ml dans l'épreuve à l'ornithine.

Enfin l'amplitude supérieure des pics dans l'épreuve à l'ornithine.

A signaler un vomissement fréquent au cours de cette épreuve.

3) De nombreux autres stimulis ont été proposés : glucacon, pyrogènes, lysine vasopressine, fructose, charge en glucose, oestrogènes.

Plusieurs auteurs ont employés la L - DOPA (utilisée dans le traîtement de la maladie de Parkinson). Elkaim et Coll (7) utilisant des doses de un gramme de L DOPA chez 12 patients témoins ou parkinsoniens obtiennent des pics d'hypersécrétion élevés (jusqu'à 45 ng/ml) se situant habituellement à la 60ème et la 90ème minute. L'épreuve est assez bien supportée ne provoquant que des incidents anodins tels vertiges, nausées, vomissements.

Une nouvelle méthode décrite par Strauch et Coll utilise la BI - 24 corticotrophine (27).

Le mécanisme de stimulation de STH est ici également inconnu. L'épreuve a été utilisée chez 73 sujets à jeun. Elle consiste en l'injection IV de B 1 - 24 corticotrophine en une à trois minutes à la dose de 0, 5 mg chez l'adulte et de 0, 25 mg chez l'enfant avec des prélèvements faits aux temps 0, 30' et 60'.

Il n'y a aucun effet secondaire.

Parmi 29 sujets avec une ponction hypophysaire normale (19 témoins et 10 cas de retard de croissance non endocriniens) et des taux initiaux de STH dans les limites de la normale, le taux de STH augmente de 5 à 76 ng/ml dans la 1ère heure chez 26 sujets.

La stimulation a été inefficace chez 10 sujets ayant des taux initiaux élevés, dans les 25 cas d'insuffisance hypophysaire et dans 7 cas de syndrome de cushing.

.../...

Quelle que soit la méthode employée les résultats observés chez les enfants normaux sont très variables et la dispersion des valeurs est très grande. Aussi chaque laboratoire établit ses propres limites de normalité en fonction des techniques utilisées à partir d'un lot de témoins. On ne tient généralement compte que de la valeur maximale ou pic obtenu au cours de chaque épreuve, et on n'admet comme atteints d'hypopituitarisme certain que les enfants qui à aucun moment n'ont un pic de STH considéré comme suffisant.

Le pic minimum exigé varie de 6 à 10 ng selon les laboratoires. On doit recourir pour affirmer un déficit en STH à 2 ou 3 épreuves, car certains enfants normaux peuvent épisodiquement ne pas répondre ou répondre de façon dissociée aux différentes épreuves.

L'absence d'un pic suffisant à aucune de deux ou trois épreuves permet d'affirmer l'existence d'un déficit complet.

Dans notre observation les taux ne dépassent jamais 2 ng/ml le déficit complet en STH ne fait donc aucun doute.

La possibilité de réponses dissociées ou de pics "limites" pose le problème de l'existence de déficits partiels en STH.

Dans ces cas on fera au moins trois épreuves différentes de stimulation et on répètera les épreuves.

Pour Job (15) une appréciation portant sur l'ensemble des courbes de STH après les différentes épreuves de stimulation comparées aux normes statistiquement établies comporte moins de risque d'erreur qu'une appréciation portant seulement sur les valeurs maximales ou pic, ce qui le conduit à affirmer le déficit en STH dans des cas ou des pics de STH à la limite inférieure de la normale étaient obtenus chez des sujets qui avaient un aspect clinique très évocateur et une vitesse de croissance très réduite.

Quoiqu'il en soit si les études statistiques portant sur des grandes séries montrent des différences significatives entre enfants normaux et déficients en STH il reste que, pris individuellement, certains cas demeurent inclassables, les différentes épreuves de dosage n'évaluant que les variations du taux d'hormone circulante et non la quantité d'hormone secrétée par 24 heures (12). Il n'y a aucun parallélisme entre le degré du retard statural ou la vitesse de croissance et les valeurs maximales de STH circulante à jeun ou lors des épreuves de stimulation.

.../...

IV) Dans les cas douteux on a proposé une épreuve thérapeutique courte par l'hormone de croissance humaine. C'est le test de PRADER.

Ce test consiste à étudier le taux de l'azote urinaire par 24 heures sous régime fixé en protéines :

- pendant une période de contrôle de 5 jours
- puis pendant une seconde période de 5 jours au cours de laquelle les sujets reçoivent une injection par jour de 2, 5 UI de HGH.

Les résultats sont jugés :

- soit sur l'augmentation de la rétention azotée sous HGH en mg/kg/24 heures.

Selon PRADER sujets normaux 35 à 66 mg/kg/24 h
hypopituitarisme 71 a 125 mg/kg/24 heures.

- soit sur le pourcentage de l'augmentation de rétention azotée journalière sous HGH par rapport à l'élimination azotée de la période témoin :

Selon PRADER sujets normaux 11 à 19 %
hypopituitarisme 35 à 52 %

L'effet de l'HGH peut également être jugé par le dosage du taux sanguin de sérine et de threonine, taux qui diminuent chez les insuffisants en STH.

Cette épreuve qui ne laisse absolument pas préjuger de l'effet du traîtement sur la croissance permet dans certains cas de séparer enfants normaux et insuffisants somatotropes.

V) Dosage de la somatomédine ou facteur de sulfatation :

Ce facteur est l'agent direct de l'allongement des OS (3, 6)

L'action de l'hormone somatotrope sur le cartilage de conjugaison se fait par son intermédiaire.

In vitro le sérum de rat normal stimule la sulfatation du cartilage d'un rat hypophysectomisé alors que le sérum d'un rat hypophysectomisé est impuissant (3).

La somatomédine est en peptide de poids moléculaire de 4 à 8000 synthétisé par le foie et peut être par le rein, probablement sous l'effet de l'hormone somatotrope. Expérimentalement l'injection de STH provoque une

.../...

augmentation prolongée du taux de somatomédine alors même que le taux de STH est revenu à la normale. L'activité de la somatomédine ne se limite pas à la sulfatation des chondroitine sulfates mais provoque une stimulation générale de la synthèse protéique, ce qui peut-être démontré par la mesure de l'incorporation de l'uridine dans l'ARN et des amino-acides dans les chondro-mucoprotéines (3).

Cette incorporation est encore persistante même en présence d'actinomycine D à des concentrations suffisantes pour bloquer la transcription. Les taux sériques de somatomédine, exprimés par rapport à la normale, (qui est égale à l'unité) sont augmentés chez les acromégales et diminués dans les déficits en HGH.

Le taux de somatomédine augmente chez les malades traités par HGH. Sous traitement on observe une relation entre taux de somatomédine et vitesse de croissance et une certaine relation entre la baisse du taux de somatomédine et le ralentissement de la croissance par formation d'anticorps. La somatomédine est donc un intermédiaire entre la STH et le cartilage. Mais il faut exprimer certaines réserves apportées par certains phénomènes particuliers :

Certains sujets porteurs de cranio-pharyngiome continuent à grandir alors que les taux de STH sont bas et les taux de somatomédine voisins de la normale.

Dans les nanismes type LARON (autosomique récessif) on observe des taux élevés de STH et qui sont stimulables, mais des taux bas de somatomédine et qui ne sont pas stimulables par l'injection exogène de STH.

Fait remarquable, des rats hypophysectomisés et infectés par spirometra mansonoïde (parasites intestinaux) étudiés par Steelman et Coll recommencent à grandir normalement à un rythme voisin de celui induit par les injections de STH et ceci pendant 4 à 6 semaines.

In vitro le sérum de ces rats hypophysectomisés et infestés provoque une croissance du cartilage plus prolongée que le sérum des rats normaux. Mais paradoxalement le taux de somatomédine chez ces rats infestés est normal ou même souvent aux 2/3 de la normale (3).

.../...

L'effet s'estompe après 4 à 6 semaines et une seconde infestation ne produit pas d'accélération de la croissance.

Nous voyons donc que les mécanismes d'action et les corrélations entre la STH et la somatomédine sont encore mal élucidés. Les taux de somatomédine sont beaucoup plus stables que ceux de STH et sont donc un meilleur reflet de la sécrétion physiologique de STH. Les difficultés du dosage en limitent encore l'emploi. La dispersion des valeurs normales est très grande ce qui limite la précision de la méthode.

Dans la grande majorité des cas les sujets ayant un déficit en STH se situent au-dessous des valeurs minimales rencontrées chez les sujets normaux.

## CRITERES BIOLOGIQUES NEGATIFS

Le déficit en STH affirmé il est indispensable de faire une étude complète des autres fonctions hypophysaires pour vérifier leur intégrité.

### I. FONCTION THYREOTROPE ET THYROIDE

1) L'augmentation de la cholestérolémie est trop inconstante

2) De même l'augmentation du réflexogramme achiléen est un signe inconstant.

3) Le dosage de l'iode hormonal fournit de meilleures indications : 3,5 $\gamma$ /100 ml constitue la limite inférieure généralement admise. En cas de déficit en TSH les chiffres ne sont jamais aussi bas que dans l'athyréose et peuvent se situer à la limite inférieure de la normale (2).

4) L'étude de la fixation de l'iode 131 pouvant être complétée par une étude cartographique. Des chiffres $<$ 10 % à la 6ème heure et $<$ 15 % à la 24ème heure sont certainement pathologiques. Là encore des valeurs limites peuvent se rencontrer. De même peut-on avoir une dissociation des résultats avec iodémie basse et fixation normale ou l'inverse (25 = 9 cas sur 18 dans cette série).

5) Le test de QUERIDO est couramment employé : il consiste en l'injection de 100 unités de TSH bovine chaque jour pendant trois jours avec mesure de l'iode hormonal et de la fixation de l'IRA avant et après

.../...

épreuve. Une augmentation de l'iodémie et de la fixation n'a de valeur que si les chiffres de départ sont bas, une augmentation étant également constatée chez les sujets normaux.

L'association iodémie basse et taux de TSH normal ou bas sera l'indice le plus sensible de déficit thyréotrope (12).

6) - Enfin l'épreuve à la TRH

(thyrotropin - releasing hormone) permet de préciser s'il existe ou non une réserve hypophysaire mobilisable de TSH (12).

L'absence d'augmentation de la TSH circulante après injection de 0, 1 mg de TRH traduit à coup sur un déficit hypophysaire.

Cette épreuve peut être considérée comme un moyen d'approche de la localisation hypophysaire ou hypotholamique du déficit. En effet on peut avoir une augmentation normale de la TSH circulante au cours de l'épreuve alors même qu'il existe un déficit thyréotrope (avec iodémie basse) ce qui évoque un déficit hypotholamique avec hypophyse intacte (2 cas dans une série) (14).

## II. FONCTION CORTICOTROPE ET SURRENALES

1) L'approche la plus directe de ce déficit repose sur la détermination de l'ACTH plasmatique par méthode biologique ou radio-immunologique dans les conditions de base et sous stimulation le procédé le plus employé étant l'épreuve à la lysine-vasopressine.

Mais les techniques de dosage d'ACTH sont très délicates et très difficiles, et sont rarement réalisées.

2) Les valeurs de base des excrétions urinaires des 17 OHCS et 17 CS de même que celle du cortisol plasmatique sont dans l'ensemble basses mais non de façon constamment significatives avec des chiffres à la limite inférieure de la normale (2).

3) Parmi les épreuves de stimulation de routine, l'épreuve à la métopirone donne les résultats les plus constants. Ce test est utilisé chez l'enfant selon le protocole mis au point par LELONG, JAYLE et COLL (20). Rappel du principe de ce test : la métopirone synthétisée par Allen est un inhibiteur sélectif de la 11 B hydroxylase cortico-sur-

.../...

rénale, d'où une très forte diminution de la production de cortisol (composé F). Libérée du frein que constitue le cortisol circulant la sécrétion de corticotropine hypophysaire augmente et stimule la corticosurrénale qui ne peut sécréter que (ou du moins sécrète essentiellement) du 11 désoxycortisol (composé S). On aura ainsi mesuré indirectement la réserve hypophysaire en hormone corticotrope.

Les doses administrées sont de

- 1,50 g/24 heures de 0 à 2 ans par os
- 3 g/24 heures par os au-dessus de 2 ans en 6 prises

Le protocole du recueil des urines a été décrit dans l'observation.

La différence entre le résultat avant et après métopirone exprime l'augmentation en mg/24 heures des 17 OH CS et à un moindre degré des 17 CS c'est-à-dire le niveau normal ou non de la réserve hypophysaire (la corticosurrénale étant normale).

Résultats chez 35 enfants normaux d'après LELONG JAYLE et COLL

| AGE ANNEES | Nombre de cas | Moyennes et extrêmes A 17 OH mg/24 h | Moyennes et extrêmes 17 ceto mg/24 h |
|---|---|---|---|
| 0 à 2 | 4 | + 3,33 (+ 1,4 à + 7) | + 0,30 (0 à 0,52) |
| 2 à 8 | 7 | + 5,75 (+ 2 à + 12) | + 0,93 (0,3 à + 3) |
| 8 à 14 1/2 Sans signe de puberté | 14 | + 6,83 (+ 4 à 13) | + 1,09 (0,3 à 3,5) |
| 11 à 18 Avec signe de puberté | 10 | + 7,47 (+ 4 à + 11) | + 2,10 (+ 1,3 à 3,6) |

.../...

Dans les atteintes de la fonction corticotrope l'augmentation des 17 OH CS et des 17 CS urinaires est quasiment nulle (chez 6 enfants hypopituitaires).

4) l'étude de l'élimination de l'eau par l'épreuve de diurèse provoquée par ingestion d'eau ou épreuve de VOLHARDT est d'une réalisation facile.

Cette épreuve qui cherche à mettre en évidence l'opsiurie qui se traduit par un retard à l'élimination de l'eau est assez souvent perturbée de façon franche mais donne des résultats moins constants que la précédente (14).

5) le cortisol plasmatique est rarement très bas dans les conditions de base en cas de déficit en ACTH.

L'injection IV de 0,1 u/kg d'insuline chez un sujet normal entraîne une chute glycémique suivie d'une montée du cortisol dont le pic se situe en règle 60 minutes après l'injection.

Le cortisol plasmatique s'élève normalement en moyenne de 9µg/100 ml au-dessus du taux de base. L'absence d'élévation ou une élévation de 3 mg/100 ml traduit un déficit corticotrope d'origine hypothalamique ou hypophysaire si l'on a vérifié l'intégralité des surrénales. Une épreuve à la métopirone normale avec absence de réponse au stress insulinique permettrait théoriquement de dissocier insuffisance hypothalamique et insuffisance hypophysaire.

Malheureusement le stress insulinique est une épreuve beaucoup moins fidèle que l'épreuve à la métopirone et ses résultats sont trop inconstants pour pouvoir affirmer une telle localisation dans chaque cas individuel

## III. ETUDE DE L'AXE HYPOTHALAMO HYPOPHYSO-GONADIQU

Les déficits gonadotropes sont très difficiles à mettre en évidence avant la puberté.

Le dosage biologique des FSH et L H urinaires est le seul examen communément employé. Les résultats sont sans signification chez les enfants dont l'âge osseux n'est pas compatible avec l'installation de la puberté, car cette méthode est trop imprécise pour séparer enfants normaux et enfants insuffisants hypophysaires.

.../...

Le dosage radio-immunologique beaucoup plus sensible de la FSH et de la LH vraies permet dès l'enfance de séparer enfants normaux et insuffisants hypophysaires. Le dosage est encore réservé à des laboratoires très spécialisés et il existe des cas limites inclassables.

De même le dosage radio-immunologique de la FSH et de la LH du sérum permet de constater des taux inférieurs chez les insuffisants hypophysaires à ceux des enfants normaux. Mais avant la puberté les chiffres normaux sont très bas et n'ont pas une valeur de certitude dans chaque cas particulier.

Une exploration dynamique récente permettrait d'évaluer la réserve gonadotrope, chez les enfants (12). L'injection de LHRH (luteinizing hormone releasing hormone) libère la sécrétion antéhypophysaire de gonado stimulines et provoque en 20 à 30 minutes une élévation franche du taux sanguin de FSH et de LH. Une absence de réponse traduit un déficit de la sécrétion gonadotrope mais une réponse normale peut se voir en cas de déficit hypothalamique (12).

IV LA FONCTION ANTIDIURETIQUE POST-HYPOPHYSAIRE est par définition normale dans ce type de nanisme hypophysaire idiopathique.

Elle sera facilement explorée par l'épreuve de concentration de VOLHARDT ou par l'épreuve d'andiurèse provoquée de CARTER ROBBINS.

.../...

TRAITEMENT

## TRAITEMENT DES DEFICITS ISOLES EN STH

L'insuffisance isolée en STH aboutit spontanément à des tailles définitives très faibles (de 130 à 140 cm voire moins). Le retard statural va en s'accentuant.

L'apparition de la puberté qui est très retardée s'accompagne d'une accélération temporaire de la croissance mais aboutit à la soudure des cartilages de conjugaison.

I. L'HORMONE DE CROISSANCE HUMAINE (HGH) est le traitement de choix de ces nanismes. Mais son extrême rareté en limite considérablement l'emploi. On ne l'utilise de toute façon qu'en cas de déficit complet confirmé, les cas douteux ne pouvant malheureusement bénéficier que d'épreuves thérapeutiques courtes.

Les doses administrées sont en moyenne de 6 à 12 UI/m2 en 2 ou 3 injections par semaine en cures discontinues de 2 à 3 mois avec arrrêt du traitement pendant 15 jours à 1 mois.

Les résultats sont très variables selon les séries qui ne distinguent pas toujours le groupe des déficits isolés en STH et le groupe des déficits multiples (les résultats ne semblent d'ailleurs pas significativement différents si l'on compare les deux groupes).

Le gain statural est maximum la première année et tend à diminuer et ceci dans toutes les séries.

- Sur les 8 cas de déficit isolé en STH de la thèse de Lejeune (19)

  gain statural 5 à 10 cm/an : 3 cas
  3 à 5 cm/an : 4 cas
  1,2 cm : 1 cas

- Série de Job et Coll (14)

  gain statural 5 à 10 cm/an : 4 cas
  " annuel 4 à 5 cm : 3 cas
  < 4 cm : 2 cas

.../...

- Série de Royer (23)

2, 5 cm/6 mois pour 6 cas sur 8

1, 8 cm 2ème semestre

1, 1 cm 3ème semestre

- D'autres séries obtiennent de meilleurs résultats

Westphal et Coll (29)

1ère année 105 mm (60 à 160 mm)

2ème année 95 mm (75 à 120 mm)

3ème et 4ème année 60 mm

Tanner et Coll (28)

1ère année 9 cm (6 à 12 cm)

contre 3, 1 $\pm$ 0, 2 cm avant traîtement

5 à 6 cm les années suivantes.

Tanner utilise des doses de 20 UI par semaine en 2 injections. Il ne note aucune relation entre vitesse de croissance avant et pendant le traîtement ni avec les résultats lors de l'hypoglycémie insulinique.

Prader (22)

1ère année + 7, 2 cm

Les années suivantes + 5, 9 cm

Il existe des échecs d'emblée au traîtement.

1 cas rapporté par (Lejeune (19) )

1 cas rapporté par Royer (23)

8 cas sur 18 dans la série de Prader (22)

Les échecs sont expliqués le plus souvent par l'apparition rapide d'anticorps anti HGH à un titre élevé.

Mais les procédés de préparation de l'HGH ont également une grande importance tant en ce qui concerne les résistances d'emblée que les résistances acquises dans les traîtements au long cours.

Les résultats obtenus par la technique d'extraction de Roos paraissent supérieurs à ceux obtenus par la méthode d'extraction de Raben.

Chez aucun des 9 patients de la série de Westphal (29) traîtés par

.../...

HGH extraîte selon la technique de Roos, on ne note l'apparition d'anticorps anti HGH. 6 patients étant traîtés depuis plus de 1 an 1/2 et 2 patients pendant 4 ans.

Tous les auteurs constatent que le traîtement n'entraîne pas d'avance excessive de la maturation osseuse. (13, 14, 19, 22, 23).

L'âge osseux s'élève parfois moins vite que l'âge statural (tout au moins en début de traîtement).

Dans la série de C. Lejeune (19)

AO < à l'augmentation de l'AS, 3 cas
" " " " 1 fois
" > " " 4 fois

- Le gain de taille est supérieur 5 fois sur 8 à l'avance osseuse dans la série de Job (14).

- Dans la série de Prader (22)

Avant traîtement

AO = 69 % AC et = 164 % AS

Après traîtement

AO = 79 % AC et = 160 % AS

La date du début du traîtement semble avoir une influence sur l'efficacité thérapeutique, les meilleurs résultats étant atteints quand l'AO est inférieur à 10 ans en début de traîtement.

II) La rareté de l'hormone de croissance a conduit à des essais de traîtement par les stéroides anabolisants de synthèse. Le plus employé est actuellement la norethandrolone à la dose de 0, 50 mg/kg/j en cure discontinue.

Dans notre observation la vitesse de croissance sans norethandrolone a été multipliée par près de 2 par rapport à la vitesse de croissance spontanée de l'année précédente : 7 contre 3, 75 cm.

L'AS a progressé de 1 an 3 mois pour un an de traîtement.

Si l'on considère uniquement le gain statural le résultat est donc appréciable : Sous traîtement l'AO a progressé d'au moins 1 an et 6 mois.

.../...

L'AO a donc progressé un peu plus rapidement que l'AS mais pas dans des proportions considérables, le rapport AO/AS passe de 1, 26 à 1, 31 après un an de traîtement.

Le résultat global est donc satisfaisant. Aucun signe de virilisation n'est apparu sous traîtement.

Les effets des anabolisants sur la croissance des nanismes hypophysaires sont variables.

Les réponses individuelles au traîtement sont très disparates et imprévisibles pour des doses et des produits identiques. Une étude récente (1) a porté sur 36 nanismes par insuffisance hypophysaire dont 25 insuffisances idiopathiques (14 déficits multiples et 11 déficits isolés en STH).

Les patients ont reçu de la norethandrolone à la dose de 0, 50 mg/kg/j deux mois sur trois. La comparaison des résultats obtenus ne montre pas de différence significative entre enfants présentant un déficit multiple (un traîtement par extrait thyroidien étant associé en cas de déficit thyréotrope) et enfants présentant un déficit isolé en STH.

Résultats : les vitesses de croissance moyennes annuelles obtenues sont :

| | |
|---|---|
| dans 10 cas $\geqslant$ | 7 cm |
| dans 8 cas entre | 5 cm et 7 cm |
| dans 6 cas entre | 3 cm et 5 cm |
| dans 1 cas $<$ | 3 cm |

L'étude du gain d'accroissement semestriel $\Delta V$ (différence entre la vitesse de croissance semestrielle pendant et avant traîtement) montre :

3 résultats nuls ($\Delta V < 0,5$ cm)

9 résultats médiocres ou moyens

($0,5 < \Delta V < 1,5$ cm)

11 bons résultats ($1,5 < \Delta V <$ 4 cm)

Dans la thèse de C. Lejeune (19) les malades ayant reçu les mêmes modalités thérapeutiques que dans la série précédente :

.../...

3 cas ⩾ 7 cm par an
9 cas 5 à 7 cm
3 cas 3 à 5 cm
1 cas 1 cm

avec si l'on considère le gain statural

14 bons résultats
4 médiocres
1 échec total

Royer (23) utilisant des doses moindres de norethandrolone (0, 25 mg/kg/j) obtient des gains staturaux nets dans 60 % des cas environ

Le problème est celui de la durée du traîtement et de l'épuisement de l'effet thérapeutique.

Dans la série de Royer (23) les enfants ayant bénéficié d'un gain statural net ont une vitesse de croissance constante pendant 5 semestres chez 5 enfants sur 8 et légèrement abaissée chez les 3 autres.

Dans la série de Canlorbe Job (1) la comparaison des vitesses de croissance semestrielle après 6 à 24 mois de traîtement ne montre pas de différences statistiques significatives. Il n'y a pas d'épuisement de l'action chez des enfants traités entre 2 ans 6 mois et 4 ans 8 mois tout au moins tant que l'AO demeure inférieur à 14, 15 ans. Diverses variantes susceptibles d'influencer l'efficacité thérapeutique ont été étudiées :

Un traîtement préalable par l'HGH ne semble pas modifier les résultats d'un traîtement ultérieur par les anabolisants (1, 19, 23). Si la moyenne d'âge du début du traîtement est plus jeune dans les mauvais résultats que dans les bons pour C. Lejeune (19), l'influence de l'AC, de l'AO et l'AS pas plus que le degré du retard statural ne semblent avoir de corrélation significative avec le degré d'accélération de la vitesse de croissance (1).

Effets sur la maturation osseuse : l'effet des anabolisants sur l'âge osseus est totalement imprévisible. Dans la majorité des cas (1, 13, 19, 23) l'AO progresse plus vite que l'AS mais dans des proportions très variables.

.../...

Dans la série de Job Canlorbe (1) sur 17 cas traîtés pendant 18 à 54 mois le rapport $\Delta \frac{AO}{AS}$ en fin de traîtement est négatif 4 fois, faiblement positif 7 fois et fortement positif 6 fois.

Dans la série de Lejeune (19) l'effet du traîtement sur l'AO est franchement défavorable 7 fois sur 16.

La comparaison entre le traîtement par l'HGH et les anabolisants de synthèse peut montrer des gains staturaux comparables pendant les premiers semestres du traîtement (19, 23) mais l'accélération de la maturation osseuse, statistiquement plus importante avec les anabolisants, oblige parfois à interrompre le traîtemer

En l'état actuel de pénurie en HGH on peut donc proposer un traîtement par des anabolisants chez des enfants dont l'AO est égal à 10 ans et si possible après un traîtement préalable par l'HGH jusqu'à l'épuisement de l'efficacité de celui-ci.

Maintenir une réserve de maturation osseuse chez ces enfants ne se conçoit que si l'on a la possibilité ultérieurement de les traiter par l'HGH, la croissance spontanée devenant de plus en plus faible (1).

.../...

# CONCLUSIONS

CONCLUSIONS

Les causes et les mécanismes du déficit idiopathique en STH demeurent actuellement encore totalement inconnus.

A côté des formes isolés et sporadiques qui sont les plus fréquentes existent certains nanismes familiaux par déficit isolé en STH (à transmissicn dominante ou récessive).

Les éléments cliniques d'orientation peuvent être extrêmemer pauvres. Dans notre observation tout se résume à un retard de croissance majeur sans notion de vitesse de croissance réduite (en l'absence de documents) et avec un syndrome dysmorphique faiblement évocateur d'un hypopituitarisme.

Les explorations dynamiques de stimulation de la STH ne donnent qu'une idée sur la réserve hypophysaire en STH à un instant donné.

Des techniques mesurant le taux réel de sécrétion de STH à l'état psysiologique ne sont encore qu'au stade de la recherche.

La mesure du pic spontané après encormissement fournirait sans doute une meilleure approche de la sécrétion réelle de STH (12).

Des valeurs limites ou dissociées lors des épreuves de stimulation dénotent l'existence de déficits partiels. Ce diagnostic est très probable chez des enfants ayant un retard statural majeur à vitesse de croissance réduite avec un syndrome dysmorphique évocateur, sentant s'il existe une atteinte des autres ponctions hypophysaires. De toute façon la délimitation du cadre des déficits partiels ne débouche pas actuellement sur un traîtement au long cours par l'hormone de croissance humaine qui ne peut être réservée qu'aux enfants ayant un déficit complet en STH.

La mesure du taux de somatomédine circulant ou facteur de sulfatation qui est l'agent direct de l'allongement des cartilages de conjugaison donne certainement une meilleure idée de la sécrétion physiologique de STH.

La relation directe entre vitesse de croissance et taux de somatomédine permet de juger de l'effet du traîtement par l'HGH au long cours.

.../...

Malheureusement les difficultés techniques de réalisation du dosage en limitent encore l'emploi.

Les possibilités thérapeutiques seraient considérablement accrues par les synthèses de l'HGH ou de la somatomédine qui ne sont pas encore réalisées. La synthèse de la GRH (hormone hypothalamique de libération de la STH) permettrait d'avoir une action sur les déficits d'origine hypothalamique. Les perspectives diagnostiques et thérapeutiques des déficits idiopathiques en hormone somatotrope demeurent donc largement ouvertes.

.../...

# BIBLIOGRAPHIE

1. CANLORBE P., JOB J-C, BADER J-C, BORNICHE. P., ROGER U, PEIGNE. A _ Traitement des nanismes hypophysaires par les anabolisants de synthèse. Ann. Pédiat. 1972, 19, 839-851

2. COMBOURIEU M. _ Exploration fonctionnelle hypothalamo-hypophysaire. Méd. infant., 1968, 8, 643-655

3. DAUGHADAY W. H. _ Sulfatation factor régulation of skeletal growth. Amer. J. Med. 1971, 50, 277-280

4. DECOURT. J., de GENNES. J.L _ Traitement des insuffisances antéhypophysaires. Rev. Prat. (Paris). 1967, 17, 3 989-3 999.

5. DESBOIS. J.C _ Diagnostic des insuffisances antéhypophysaires de l'enfant et leurs indications thérapeutiques. Méd. infant., 1969, 8; 670

6. EDITORIAL _ Somatotrophin and somatomedin. Lancet II, 1972, 469.

7. ELKAIM. R., HALIMI. S., GUIDICELLI C., AGNIUS-DELORD. C., HADJIAN A., PERRET J. et MICOUD. M. : Stimulation de l'hormone de croissance par la L. Dopa : Nouv. Presse Méd., 1972, 1, 675-677.

8. DE GENNES J.L., ROYER P. _ Réévaluation à l'occasion de la révision analytique de 26 cas des aspects cliniques et biologiques des nanismes hypophysaires. Ann. Pédiat. 1962, 19, 240 et 19, 242.

9. GOURMELEN. U., DONNADIEU M., SCHIMPFF. R.M., LESTRADET H., GIRARD F. _ Effet du chlorhydrate d'ornithine sur le taux plasmatique de l'hormone de croissance HGH. Ann. Endocr. (Paris) 1972, 33, 526-528.

.../...

10. GOODMAN H. G., GRUMBACH M. M., KAPLAN S. L. _ Growth and growth hormone II : A comparaison of isolated grawth hormone deficiency and multiple pituitary hormone deficiencies in 35 patients with idiopathic hypopituitary dwarfism. New Engl. J. Med., 1968, 278, 57.

11. JOB J. C _ Les insuffisances anté-hypophysaires de l'enfant. Rev. Prat. (Paris), 1967, 17, 3967.

12. JOB J. C _ Exploration fonctionnelle de l'anté-hypophyse chez l'enfant. Rev. Pédiat., 1973, 9, 85-90.

13. JOB J. C., CANLORBE P. _ Le nanisme par insuffisance isolée en hormone hypophysaire. Rev. Prat. (Paris) 1973, 23, 893-903.

14. JOB J. C., LEJEUNE C., CANLORBE P., ROSSIER A. _ Le nanisme par insuffisance hypophysaire sporadique et idiopathique. Etude d'une Série de 31 cas. Arch. franc. Pédiat., 1972, 29, 117.

15. JOB J. C., SIZONENKO P. C., BALAGE M _ Interprétation statistique des épreuves de stimulation de la sécrétion d'hormone de croissance par l'insuline et l'arginine. Arch. franc. Pédiat., 1971, 28, 505.

16. JOB J. C., SIZONENKO P. C., LEMOIGUE P., CANLORBE P., ROSSIER A. _ Insuffisance isolée et sporadique en hormone de croissance. Arch. franc. Pédiat., 1970, 27, 713.

17. JOB J. C., SIZONENKO P. C. _ Le diagnostic de l'insuffisance somatotrope hypophysaire. J P P Flammarion E dit. Paris. 1968, 177.

.../...

18. LECORNU _ Facteur sérique de sulfatation et retard constitutionnel de croissance Arch. franc. Pédiat., 1971, 28, 222.

19. LEJEUNE C _ Etude clinique et biologique de 27 cas d'hypopituitarisme de l'enfant. Thèse. Paris. 1970, 206 p.

20. LELONG. M., CANLORBE P., BORNICHEP., JOB J.C., SCHOLLER R _ Test à la métopirane SU-4885 chez l'enfant. Résultat dans 150 cas pathologiques. Sem. Hôp. Paris. 1964, 40, 957.

21. LEMOIGNE P _ L'insuffisance isolée en hormone somatotrope hypophysaire chez l'enfant. Thèse, Paris, 1968.

22. PRADER A., ZACHMANN M., POLEY J.R., ILLIG R., SKEZY J. _ Long term treatment with human growth hormone (Raben) in small doses. Evaluation of 18 hypopituitary patients. Hebv. peadiat. Acta. 1967, 22, 423.

23. ROYER P., RAPPAPORT R., ESLAIR J., CIRIC S., CACHIN O _ Activités comparées de l'HGH et des anabolisants de synthèse sur la vitesse de croissance dans le nanisme hypothalamo-hypophysaire. Ann. Endocr. (Paris). 1970, 31, 121.

24. SCHIMPFF R.M., DONNADIEU M., COMBOURIEU M. _ Dosage radio-immunologique de l'hormone de croissance humaine plasmatique Path. et Biol, 1970, 18, 241-253.

25. SIZONENKO P.C., JOB J.C. _ Epreuves de stimulation par l'insuline et par l'arginine dans la ponction STH de l'enfant. Ann. Endocr. (Paris) 1970, 31, 92.

26. SIZONENKO P.C., JOB J.C., MICHEL R. _ Dosage de l'hormone somatotrope humaine plasmatique (STH) par la méthode radio-immunologique au 125 Iode Rev. franc. Etud. clin. biol. 1968, 13, 406.

27. STRAUCH G., PANDOS P., LUTON J-P, BRICAIRE H _ Le diagnostic d'insuffisance somatotrope : efficacité et tolérance du test à la bêta. 1-24 corticotrophine Presse méd. 1971, 79, 2159.

28. TANNER J. M., WHITEHOUSE R. H., HUGHES P. C. R., VINCE F. P. _ Effet of human growth hormone treatment for 1 to 7 years an growth of 100 children with growth hormone deficiency, low birth-weight, inherited smallness, Turner's syndrome and other complaints Arch. Dis. Childh, 1971, 46, 745.

29. WESTPHALL 0 _ Human Growth hormone. A méthodological and clinical study. Acta paediat. scand. Supplt 1968, 182.